

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : 2 822 068

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : 01 03521

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 31/341, A 61 K 7/48, 7/42, A 61 P 17/02 //
(A 61 K 31/341, 31:37) (A 61 K 31/341, 31:70) (A 61 K 31/341,
31:37, 35:78) (A 61 K 31/341, 31:70, 35:78)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 15.03.01.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 20.09.02 Bulletin 02/38.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : LABORATOIRES PHARMASCIENCE
Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : MSIKA PHILIPPE et CHOULOT JEAN
CHRISTOPHE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : REGIMBEAU.

⑤④ COMPOSITION TOPIQUE COMPRENANT UNE ASSOCIATION DE LIPIDES FURANNIQUES D'AVOCAT ET D'ISOFLAVONES.

⑤⑦ La présente invention concerne une composition topi-
que comprenant une association de lipides furanniques
d'avocat et d'isoflavones. La composition topique peut en
outre comprendre un extrait peptidique du lupin.

Cette composition est utile pour lutter contre tous les ty-
pes de vieillissement et plus particulièrement permet une
amélioration du métabolisme énergétique de la peau sénés-
cente.

La présente invention est également relative à la métho-
de de traitement cosmétique associée et à l'utilisation de
cette composition pour la fabrication d'une composition der-
matologique destinée à améliorer le métabolisme énergéti-
que de la peau sénescence.

FR 2 822 068 - A1



Composition topique comprenant une association de lipides furaniques d'avocat et d'isoflavones

La présente invention concerne des compositions
5 topiques contenant une association de lipides furaniques d'avocat et d'isoflavones permettant de combattre le vieillissement de la peau.

Le vieillissement de la peau est souvent décrit
10 comme apparaissant de deux façons. La première est le vieillissement chronologique ou intrinsèque, tandis que la deuxième est le vieillissement extrinsèque, à savoir le vieillissement provoqué par l'environnement; ceci est plus particulièrement le cas du photovieillissement, à
15 savoir le dommage fait à la peau du fait des effets directs ou indirects de la lumière ultra-violette. De nombreux autres facteurs contribuent à accélérer le vieillissement endogène de la peau. Ils incluent l'exposition au soleil, les radicaux libres, certains
20 changements hormonaux associés à la vieillesse et le tabac.

Les compositions selon la présente invention sont utiles pour lutter contre tous ces types de vieillissement cutané.

25

L'aspect énergétique du métabolisme cellulaire de la peau en fonction de l'âge a été étudié par spectroscopie par résonance magnétique du phosphore ^{31}P par L.Declercq et al , « Influence of Age and Ultraviolet A Exposure
30 upon Energy Metabolism of Human Skin : an in vivo Study by ^{31}P Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy », XXIst IFSCC International Congress 2000, Berlin. Le

vieillissement de la peau est associé à une perte de l'optimum des fonctions et de la capacité de réserve énergétique de la peau et à une diminution de la possibilité de réponse aux stimuli, résultant de changements apparaissant au niveau cellulaire. Par exemple, les kératinocytes et fibroblastes montrent une diminution de l'espérance de vie in vitro avec l'âge, certainement due à une diminution de la réponse mitotique. Par exemple encore, l'exposition chronique aux irradiations UV et aux autres facteurs liés à l'environnement augmentent le processus de vieillissement de la peau et conduit notamment à une expression perturbée des gènes associés à la prolifération et à la différenciation. Enfin, un autre exemple du vieillissement de la peau à l'échelle cellulaire se situe au niveau de la réparation de la barrière cutanée après agression, qui est lente pour les peaux âgées, la capacité de cicatrisation étant également ralentie pour les peaux âgées.

Le processus de vieillissement donne lieu au niveau cellulaire à une accumulation de dommages de type oxydatif aux molécules essentielles telles que les lipides des membranes, les protéines et l'ADN. Ainsi les mutations d'ADN mitochondrial s'accumulent pendant ce processus de vieillissement et sont significativement accrues dans une peau photovieillie. Une des fonctions principales des mitochondries est de fournir de l'énergie aux cellules par un procédé de phosphorylation oxydative. De sorte que la conséquence biologique de l'accumulation de mutations d'ADN mitochondrial serait de réduire la capacité de la cellule à produire de l'ATP. Dans la mesure où la capacité de réponse à des stimuli et à

neutraliser les agressions nécessite de l'énergie, l'accumulation des mutations d'ADN mitochondrial pourrait en partie expliquer la capacité de réponse réduite des peaux sénescents et en particulier photovieillies.

5 Il a notamment été conclu de cet article ci-dessus cité qu'un traitement réparateur de la barrière cutanée et qui accroît l'auto-défense des peaux sénescents conduit à un besoin amoindri en consommation d'énergie dans des conditions d'agression aiguë (notamment
10 exposition UVA). Ainsi, l'AMP permet l'augmentation de l'ATP cellulaire et augmente la synthèse de l'ADN dans les fibroblastes sénescents.

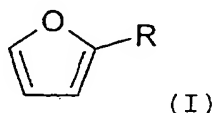
15 On a maintenant trouvé que l'application d'une composition topique comprenant une association de lipides furaniques d'avocat et d'isoflavones permettait de combattre le vieillissement extrinsèque ou intrinsèque de la peau, quelle que soit son origine. Parmi les causes de
20 ce vieillissement cutané contre lesquels la composition selon l'invention peut être utile, on peut citer les irradiation UV, les agressions oxydantes notamment dues à l'environnement, les changements hormonaux notamment du fait de la ménopause.

25 Par ailleurs, la composition selon l'invention peut également être utile pour faciliter la cicatrisation de la peau et soigner les brûlures de la peau.

En particulier, cette association permet de restaurer le niveau énergétique cellulaire nécessaire au
30 métabolisme cellulaire par stimulation du métabolisme du phosphore mitochondrial.

La présente invention a trait à ces compositions topiques, à la méthode de traitement cosmétique associée et à l'utilisation de cette composition pour la fabrication d'une composition dermatologique destinée à
5 améliorer le métabolisme énergétique de la peau sénescence.

« Par lipides furaniques d'avocat », on entend selon l'invention les composants répondant à la
10 formule (I) :



dans laquelle R est une chaîne linéaire hydrocarbonée en C_{11} - C_{19} , de préférence C_{13} - C_{17} , saturée ou comprenant une à
15 trois insaturations éthyléniques et/ou acétyléniques.
A titre de lipide furanique d'avocat on peut notamment citer le 2-furanyl-8-11-cis-heptadécadiène (nom INCI.= 2-heptadecadienylfuran)

Bien souvent les compositions topiques selon la
20 présente invention contiennent, à titre de lipides furaniques d'avocat un mélange de composants de formule (I), mais ils peuvent également être présents sous forme pure dans le cadre de la présente invention.

25 Ces lipides furaniques d'avocat peuvent être obtenus par voie de synthèse chimique ou d'extraction des feuilles ou du fruit ou distillation de l'huile d'avocat.

Une des méthodes qui peut être mise en oeuvre pour obtenir des lipides furaniques d'avocat et qui est
30 l'objet de la demande de brevet PCT/FR00/2601 consiste à

soumettre une fraction d'insaponifiable d'huile d'avocat à une étape de distillation moléculaire.

L'insaponifiable peut être obtenu par séchage contrôlé du fruit, extraction de l'huile par pression à froid, distillation moléculaire préalable de l'huile avant saponification par la potasse éthanolique, extraction de l'insaponifiable dans une colonne à contre-courant par un solvant organique, filtration, lavage et désodorisation.

10 L'étape de distillation moléculaire finale de l'insaponifiable est alors réalisée avec des moyens de température réglés pour une température comprise entre 100 et 160°C et des moyens de pression réglés pour une pression comprise entre 10^{-3} et $5 \cdot 10^{-2}$ mmHg.

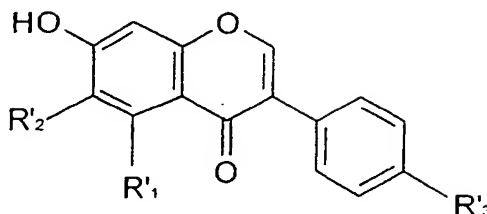
15 En particulier, les moyens de température sont réglés pour une température comprise entre 100 et 140 °C et les moyens de pression sont réglés pour une pression comprise entre 10^{-3} et $5 \cdot 10^{-2}$ mmHg, pour obtenir un distillat comprenant principalement des lipides
20 furaniques d'avocat. En effet, par ce procédé, des alcools gras polyhydroxylés d'avocat peuvent également être produits simultanément.

Cette étape de distillation moléculaire de l'insaponifiable, ainsi que toutes autres distillations
25 moléculaires pouvant être mise en oeuvre dans le procédé de l'invention, comme décrit ci-dessus, sont de préférence réalisées en utilisant un dispositif choisi parmi les distillateurs moléculaires de type centrifuge et les dispositifs moléculaires de type à film raclé.

Les distillateurs moléculaires de type centrifuge sont connus de l'homme du métier. Par exemple, la demande EP- 0 493 144 décrit un distillateur moléculaire de ce type. D'une manière générale, le produit à distiller est
5 étalée en couche mince sur la surface chauffée (surface chaude) d'un rotor conique tournant à grande vitesse. L'enceinte de distillation est placée sous vide. Dans ces conditions, il y a évaporation et non pas ébullition, depuis la surface chaude, des constituants de
10 l'insaponifiable, l'avantage étant que l'huile et l'insaponifiable (ces produits étant réputés fragiles) ne sont pas dégradés au cours de l'évaporation.

Les « isoflavones » utilisables selon la présente
15 invention sont obtenues par synthèse chimique ou sont des substances naturelles extraites de produits naturels, notamment à partir de végétaux tels que le soja, le trèfle, le lupin, les pépins de pomme etc. Bien souvent les compositions topiques selon la présente invention
20 contiennent, à titre d'isoflavones un mélange de différentes isoflavones, mais elles peuvent également être présentes sous forme pure dans le cadre de la présente invention. Par ailleurs, on distingue les formes aglycones des isoflavones et les formes glycosylées de
25 ces dernières. Ces diverses formes se trouvent le plus souvent en mélange. Elles sont illustrées par les formules suivantes.

Formes aglycones, de formule :



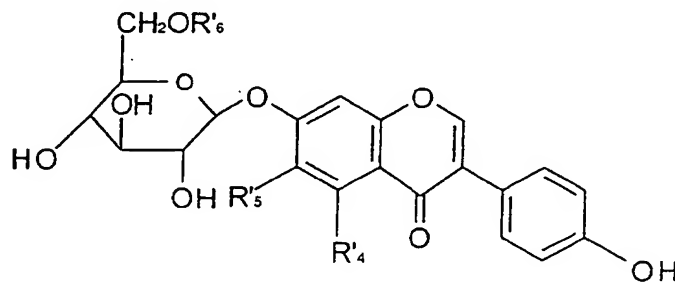
dans laquelle R'₁ représente un atome d'hydrogène ou un
groupe hydroxy, R'₂ représente un atome d'hydrogène ou un
5 groupe méthoxy et R'₃ représente un groupe hydroxy.

Avantageusement, selon la présente invention, R'₁, R'₂ et
R'₃ représentent :

10	R' ₁	R' ₂	R' ₃	Nom du composé
	H	H	OH	Daidzéine
	OH	H	OH	Génistéine
	H	OCH ₃	OH	Glycitéine

Formes glycosylées, de formule :

15



dans laquelle R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un
groupe hydroxy, R'₅ représente un atome d'hydrogène ou un
20 groupe méthoxy et R'₆ représente un atome d'hydrogène.

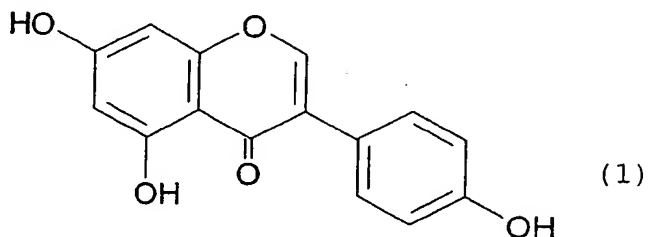
Avantageusement, selon la présente invention R'₄, R'₅ et R'₆ représentent :

	<u>R'₄</u>	<u>R'₅</u>	<u>R'₆</u>	<u>Nom du composé</u>
5	H	H	H	Daidzine
	OH	H	H	Génistine
	H	OCH ₃	H	Glycitine

Les formes glycosylées des isoflavones sont les plus
10 abondantes dans la nature.

On préfère, à titre d'isoflavones, les isoflavones naturelles telles que la génistéine (1), la daidzéine ou la glycitéine.

15



En particulier, la génistéine ou 4,5,7-
25 trihydroxyisoflavone utilisable selon la présente invention peut être un produit d'origine végétale et notamment de soja, titrant 85 à 90 % en poids de génistéine, notamment le produit commercialisé par la société Buckton Scott sous le nom "génistéine titrée à
30 85%".

Avantageusement, la composition selon la présente invention comprend en outre un extrait péptidique de
35 lupin.

Cet « extrait peptidique de lupin » peut avantageusement être obtenu par le procédé décrit dans la demande de brevet publiée sous le numéro WO00/62739 :

L'extrait sec de lupin comprend de préférence au moins
5 70%, de préférence au moins 80 % de peptides.

Ces peptides sont obtenus par hydrolyse de la fraction protéique de lupin.

L'hydrolyse peut être effectuée par n'importe quel moyen approprié, notamment une hydrolyse enzymatique.

10 Un procédé de préparation d'un tel extrait peptidique de lupin comprend les étapes suivantes :

- préparation d'un tourteau de lupin délipidé et broyé ou d'une farine de lupin (lipidée) micronisée,
- extraction des fractions protéiques et osiques
15 solubles ou précipitation à pH acide (4 ou 5) selon le point isoélectrique,
- éventuellement séparation de la fraction protéique,
- hydrolyse de la fraction protéique et récupération, éventuellement après filtration, de l'extrait
20 protéique.

Les farines de lupin lipidées ou délipidée, les extraits péptidiques comprenant encore les sucres peuvent être utilisés à titre d'extrait péptidiques de lupin pouvant être compris dans l'association selon la présente
25 invention.

De préférence, l'extrait peptidique présente la composition en acides aminés suivante (pourcentage en poids par rapport au poids total d'acides aminés).

Amino-acides	%/AA totaux
ASP	11,3
GLU	23,2
SER	5,1
HIS	1,7
GLY	3,4
THR	3,2
ALA	2,8
ARG	10,3
TYR	6,1
CYS-CYS	2,4
VAL	3,8
MET	0,2
PHE	7,0
ILE	3,3
LEU	7,9
LYS	3,7
PRO	4,4

La composition selon la présente invention peut contenir avantageusement, à titre d'extrait peptidique de lupin le produit commercialisé par les laboratoires
5 Pharmascience sous la marque ACTIMP 193®.

A des fins de simplification, sauf indication contraire, la composition topique est utile dans un but dermatologique ou cosmétique dans ce qui suit.

La composition selon l'invention comprend un support
10 cosmétiquement acceptable, c'est à dire un support compatible avec la peau, les muqueuses, les ongles, les cheveux et peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse,
15 hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide,

d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et ou non-ionique.

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse.

Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin, comme produit de nettoyage, comme produit de maquillage ou encore comme simple produit déodorant.

La composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les agents chélateurs, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et ou dans les nanoparticules.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80% en poids, et de préférence de 5 à 50% du poids

total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le
5 coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30% en poids, et de préférence de 0,5 à 20% du poids total de la composition.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales, les huiles d'origine végétale
10 (huile d'abricot, huile de tournesol, de prune), les huiles d'origine animale, les huiles de synthèse, les huiles siliconées et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des
15 acides gras, des cires (cire d'abeilles).

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-40, le stéarate de PEG-100, les esters
20 d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle et le tristéarate de sorbitane.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères
25 d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles' on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les
30 polyéthylènes.

La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de

protéine, les peptides (de lupin par exemple) les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxy-acides.

5 Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

10 Selon l'invention, on peut, entre autres, associer au moins un dérivé lipidique furanique d'avocat et d'isoflavones à d'autres agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre
15 d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et ou la prolifération et ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses
20 esters, la vitamine D et ses dérivés, les phyto-oestrogènes ou l'acide kojique ;

- les antibactériens tels que l'octanediol ;

- les agents modulant l'adhésion bactérienne sur la peau et ou les muqueuses tels que certains dérivés de
25 sucres ;

- les anti-fongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles ou leurs sels, les composés de la famille des allylamine, les dérivés de glycine (hydroxyméthylglycinate de sodium par exemple),
30 la piroctone olamine ou encore l'octopirox;

- des apaisants tels que l'acide salicylique, le lupeol, l'allantoïne et le Silanediol Salicylate ;
 - des agents anti prurigineux comme la glycine ;
 - 5 - les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxycarboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxy-acides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique,
 - 10 l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits ;
 - les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et
 - 15 ses esters;
 - les anti-séborrhéiques ;
 - les anti pelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
 - les anti-bactériens et les actifs présentant une
 - 20 activité antiacnéique ;
 - des substances décrites comme présentant des effets anti-irritants, en particulier vis-à-vis de composés irritants éventuellement présents dans les compositions.
 - 25
- Comme actifs, on peut utiliser notamment les hydratants tels que les polyols (par exemple la glycérine), les vitamines (par exemple le D-panthénol), les agents anti-inflammatoires, les agents apaisants
- 30 (allantoïne, eau de bleuet), les filtres UVA et UVB, les agents matifiants et les pigments réflecteurs de lumières tels que des mélanges de titane et de mica.

On peut aussi ajouter des actifs antirides avec par exemple du rétinol et ses dérivés (rétinaldéhyde), des vitamines (vitamine C, D, B6) des agents anti-glycation, des modulateurs de Heat Shock Protein.

5

La peau étant constituée de bien d'autres composants que le collagène et les fibroblastes, il s'avère intéressant lorsque l'on utilise l'association de lipides furaniques d'avocat et d'isoflavones selon l'invention, de favoriser en même temps la synthèse de ces autres composants comme par exemple les lipides (grâce à des agents modulant la synthèse des lipides cutanés avec par exemple des peptides de lupin, des concentrats d'huiles végétales comme le tournesol) et ou de favoriser la
10
15 prolifération d'autres composants cellulaires comme par exemple les kératinocytes.

Les compositions topiques selon l'invention incluent typiquement entre 0,1 et 10% en poids (p/p), de préférence entre 0,5 et 5% en lipide furanique d'avocat ou un mélange de ces derniers et entre 0,01 et 10% (p/p) en poids d'isoflavones, exprimé en isoflavones pures ou un mélange de ces derniers, de préférence entre 0,01 et 5% par rapport au poids total de la composition topique.

25 Lorsque les compositions topiques selon l'invention contiennent en outre de l'extrait peptidique de lupin, il peut être présent entre 0,1 et 5% en poids (p/p) par rapport au poids total de la composition topique.

Lesdites compositions selon l'invention peuvent être
30 choisies pour une utilisation de jour et/ou de nuit sur le visage, le corps et les mains.

Les compositions topiques selon l'invention ont un effet d'amélioration du métabolisme énergétique de la peau sénescence. On peut obtenir les premiers résultats au niveau de l'énergie cellulaire après quelques heures de traitement avec les compositions de l'invention.

La mesure du statut énergétique de la peau peut avantageusement être effectuée par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) du Phosphore 31.

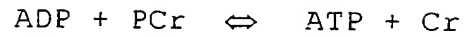
La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) du Phosphore 31 constitue une méthode *in vivo* non invasive adaptée pour étudier le métabolisme oxydatif cutané. Cette méthode est notamment connue en relation avec l'étude de la viabilité des tissus agressés par brûlure (T.Nagel, « The slotted Crossover Surface Coil : A detector for *in vivo* NMR of Skin », *Magnetic resonance in medicine* **16**, 252-268 (1990)).

Cette même méthode par spectroscopie RMN du ^{31}P , décrite plus en détail dans l'exemple 9 a également été démontrée comme étant utile pour mesurer

- l'ATP, qui procure l'énergie aux structures cellulaires et à l'activité métabolique,

- La phosphocréatine (PCr), qui constitue une réserve d'énergie donnant un phosphore à l'ADP pour l'obtention de l'ATP. Elle se situe dans l'épiderme et le derme papillaire,

- Le phosphore inorganique (P_i),
Ainsi la phosphocréatine est chargée de reconstituer les réserves d'ATP consommées lors d'une période d'ischémie cellulaire en fournissant un groupement phosphate aux molécules d'ADP selon la réaction catalysée par la créatine phosphokinase :



Les rapports PCr/Pi et PCr/ATP sont un reflet du statut
énergétique d'un tissu (ZEMTSOV, "Human in vivo ³¹P
5 spectroscopy of skin: potentially a powerful tool for
noninvasive study of metabolism in a cutaneous tissue" .J
Dermatol Surg Oncol.; **15**(11):1207-11, 1989). De même,
ATP/Pi reflète le niveau d'énergie disponible.

10 Les exemples suivant illustrent la présente
invention.

15

20

25

Exemple 1 : Crème de soin contenant des pigments
réflecteurs de lumière

5	Ingrédients	% en poids
	Eau	43,48
	Squalène	5,37
	Vaseline	5,00
	Glycérine	5,00
	Neopentanoate d'isodecyle	5,00
	Tétraéthylhexanoate de pentaérythrityle	5,00
	Cyclométhicone	4,35
	Alcool de cétéaryle	2,89
10	Peptide de lupin(1)	2,00
	Myristate de myrsityle	2,00
	Laureth-23	2,00
	Silice	1,59
	2-Heptadecadienylfuran	1,00
	Cire d'abeille	1,00
	Gomme de sclérotium	1,00
	PEG-6	0,90
15	Phénoxyéthanol	0,80
	Polyacrylamide	0,80
	Stéarate de glycéryle	0,70
	Diméthiconol	0,65
	Glucoside de cétéaryle	0,60
	Parfum	0,50
	Acétate de tocophéryle	0,50
	Sorbate de potassium	0,45
	Méthylparaben	0,40
20	C13-C14 isoparafine	0,40
	Oxyde de titane	0,39
	Propylparaben	0,30
	Ceteareth-33	0,195
	Acide citrique	0,14
	Laureth-7	0,10
	Palmitate de cétyle	0,10
	Cocoglycérides	0,10
25	4,5,7-trihydroxyisoflavone	0,10
	Disodium EDTA	0,10
	Oxyde de fer	0,02
	Hydroxyde de sodium	0,03
	Acétate de rétinyle	0,015
	Linoléate d'éthyle	0,015
	Linolénate d'éthyle	0,015

(1) ACTIMP ®193 commercialisé par les laboratoires
Pharmascience

Exemple 2 : Emulsion anti ride

	Ingrédients	% en poids
5	Eau	QSP 100
	Squalène	5,00
	Vaseline	5,00
	Glycérine	5,00
	Neopentanoate d'isodecyl	5,00
	Tetraéthylhexanoate de pentaerythrityle	5,00
10	Cyclométhicone	4,00
	Alcool de cétéaryle	3,00
	Myristate de myristyle	2,00
	Laureth-23	2,00
	Silice	2,00
	2-Heptadecadienylfuran	0,1 à 10
	Cire d'abeille	1,00
15	Gomme de sclérotium	1,00
	PEG-6	1,00
	Polyacrylamide	0,80
	Stéarate de glycéryle	0,70
	Diméthiconol	0,70
	Glucoside de cétéaryle	0,60
20	C13-14 Isoparaffine	0,40
	Acide citrique	0,14
	Laureth-7	0,10
	4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
	Hydroxyde de sodium	0,03
	Système conservateur	QS
25	Parfum	QS

Exemple 3 : Emulsion fluide anti-âge

5

10

15

20

25

30

35

Ingrédient	% en poids
Eau	QSP 100
Squalène	5,00
Vaseline	5,00
Glycérine	5,00
Neopentanoate d'isodecyle	5,00
Tetraéthylhexanoate de pentaerythrityle	5,00
Cyclométhicone	4,00
Alcool de cétéaryle	3,00
Peptide de lupin(1)	0,1 à 10
Myristate de myristyle	2,00
Laureth-23	2,00
Silice	2,00
2-Heptadecadienylfuran	0,1 à 10
Cire d'abeille	1,00
Gomme Sclérotium	1,00
PEG-6	1,00
Polyacrylamide	0,80
Stearate de glycéryle	0,70
Diméthiconol	0,70
Glucoside de cétéaryle	0,60
C13-14 Isoparaffine	0,40
Acide citrique	0,14
Laureth-7	0,10
Isoflavones (85% genistéine)	0,01 à 10
Hydroxyde de sodium	0,03
Système conservateur	QS
Parfum	QS

(1) ACTIMP ®193 commercialisé par les laboratoires
Pharmascience

40

45

50

Exemple 4 : Crème de jour anti-âge

5		Ingrédient	Poids en %
		Eau	QSP 100
10		Tetraéthylhexanoate de pentaérythrityl	5,00
		Neopentanoate d'isodecyle	5,00
		Squalène	3,00
		Dextrine	3,00
		Cyclométhicone	3,00
		Alcool de cétéaryle	2,50
15		Peptide de lupin (1)	0,1 à 10
		Glycérine	2,00
		Laureth-23	2,00
		Myristate de myristyle	2,00
20		Cyclopentasiloxane	2,00
		Nylon-6	1,50
		2-Heptadecadienylfuran	0,1 à 10
		Glucoside de cétéaryle	0,60
		Cire d'abeille	0,50
25		Citrate de sodium	0,40
		4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
		Diméthiconol	0,40
		Stéarate de Glycéryle	0,35
		Disodium EDTA	0,30
30		Hydroxyde de sodium	0,30
		Arylate crosspolymer	0,25
		Gomme xanthane	0,15
		Glucose	0,12
		Acide citrique	0,08
35		Système conservateur	QS
		Parfum	QS

(1) ACTIMP ®193 commercialisé par les laboratoires
Pharmascience

5 Exemple 5 : Emulsion eau dans huile pour la
protection solaire

10	Ingrédient	Poids en %
	Eau	QSP 100
	Triglycérade Caprylique/Caprique	15,20
	Dioxyde de Titane	5 à 20
	Palmitate d'octyle	4,64
15	Glycérine	4,5
	Cyclométhicone	4,0
	Oxyde de zinc	1 à 15
	Cetyl Diméthicone Copolyol	3,50
	2-Héptadécadiénylefuran	0,1 à 10
	Octanoate de cétéaryle	3,50
20	Peptide de lupin (1)	0,1 à 10
	Benzoate de C12-15 alkyle	3,50
	Hyaluronate de sodium	2,00
	4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
	Diméthicone de cétyle	1,50
25	Hydroxyde Stearate d' Aluminium et de Magnesium	1,00
	Cire d'abeille	1,00
	Acide isostéarique	1,00
	Chlorure de sodium	1,00
	Acétate de tocophéryle	0,50
	Parfum	0,38
30	Gomme guar	0,30
	Silice	0,30
	Octyldodecanol	0,15
	Oxydes de fer	0,13
	Gluconate de zinc	0,08
35	Système conservateur	QS

(1) ACTIMP ®193 commercialisé par les laboratoires
Pharmascience

Exemple 6 : Formule d'un stick hydratant

5	Ingrédient	Poids en %
	Huile de ricin	23,00
10	Alcool Oleique	20,00
	Huile de palme hydrogénée	17,00
	Cire de Candelilla	11,00
15	Cire d'abeille	10,00
	Huile minérale	9,57
	Méthoxycinnamate d'octyle	4,00
	Peptide de lupin (1)	0,1 à 10
20	2-Heptadecadienylfuran	0,1 à 10
	Beurre de karité	2,00
	4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
25	Quaternium-18 Hectorite	1,10
	Dioxyde de titane	1,00
	Acétate de tocophéryle	0,50
30	Carbonate de Propylène	0,33
	Parfum	QS

35 (1) ACTIMP ®193 commercialisé par les laboratoires
Pharmascience

40

45

50

Exemple 7 : Formule d'un stick pour la protection solaire

5	Ingrédient	Poids en %
	Coco-glycerides hydrogénés	12,35
	Huile de ricin hydrogénée	12,00
	Triglyceride Caprylique/Caprique	10,45
	Huile de ricin	10,00
10	2-Heptadecadienylfuran	0,1 à 10
	Cyclométhicone	9,60
	Dioxyde de titane	8,36
	Peptide lupin (1)	0,1 à 10
	Oleate de décyle	7,62
15	4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
	Cire de Candelilla	7,00
	Cire d'abeille	5,50
	Octanoate de cétéaryle	5,20
	Palmitate d'octyle	3,13
	Hydroxide Stearate d' Aluminium et de Magnesium	2,40
20	Oxyde de zinc	2,30
	Dimethicone de cétyle	1,50
	Eau	0,60
	Octyldodecanol	0,58
	Cetyl Dimethicone Copolyol	0,50
25	Parfum	0,25
	Tocophérol	0,08
	Gluconate de zinc	0,08
	Hydrogenated Palm Glycerides Citrate	0,01

30 1) ACTIMP ®193 commercialisé par les laboratoires Pharmascience

35

Exemple 8 : Formule d'un lait apaisant après soleil

5	Ingrédient	Poids en %
	Eau	QSP 100
	Huile minérale	6,00
	Beurre de karité	5,00
	Huile de Jojoba	4,00
10	Huile de maïs	4,00
	Sebacate de dioctyle	2,00
	Alcool de cétéaryle	1,00
	Protéine d'amande hydrolisée	1,50
	2-Heptadecadienylfuran	0,1 à 10
	Bisabolol	1,00
15	Sodium PCA	1,00
	4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
	Cire d'abeille	1,00
	Coco-glycerides hydrogénés	1,00
	PEG-40 Stearate	1,00
	Polyacrylamide	0,60
20	Acetate de tocophéryle	0,50
	Glucoside de cétéaryle	0,40
	C13-14 Isoparaffine	0,30
	Carbomer	0,25
	Tromethamine	0,15
	Laureth-7	0,07500
25	Parfum	QS
	Système conservateur	QS

30

Exemple 9 : Evaluation de la composition de l'exemple 1 sur les propriétés énergétiques de la peau par RMN du phosphore 31

35 **METHODOLOGIE****Population et mode de sélection**

L'étude a été réalisée sur une population de 5 sujets.

40 Ces 5 sujets sont des sujets sains, de plus de 55 ans, de

sexe féminin, ménopausés sans traitement substitutif et avec une peau non photovieillie :

- Age moyen : 59 ans
- Age minimum : 55 ans
- 5 - Age maximum : 65 ans

Application du produit

10 Le 1^{er} jour de l'expérimentation (T0), une application du produit a été effectuée sur une surface d'environ 10x4 cm² sur la face antérieure d'un des poignets par l'expérimentateur.

15 Puis l'application du produit a été réalisée par le volontaire deux fois par jour (matin et soir) pendant 14 jours.

Ces applications ont été effectuées sur un poignet défini après randomisation.

20 Choix de l'essai

Le sujet était son propre témoin. Un poignet a reçu le produit, le poignet controlatéral étant pris comme référence non-traitée. L'étude était non comparative et
25 réalisée en ouvert.

Déroulement de l'étude

Des acquisitions contrôles ont été réalisées avant
30 application du produit (T0), puis à T+3 heures, T+7 heures, et T+14 jours. Le poignet témoin a été suivi selon la même cinétique.

Durée d'une acquisition (un avant-bras) : 25 minutes.

Imagerie par Résonance Magnétique

- 5 Ce test avait pour objectif d'évaluer, sur une période de 7 heures et de 14 jours, l'effet sur le métabolisme de la peau de l'application du produit de l'exemple 1. Les variations du métabolisme énergétique de la peau ont été déterminées par spectroscopie RMN du phosphore 31 grâce à
- 10 la mesure des concentrations relatives des principaux métabolites phosphorylés de la peau : phosphate inorganique (Pi), phosphocréatine (PCr), adénosine triphosphate (ATP). Pour des raisons liées à la géométrie du spectromètre RMN et d'efficacité des mesures, la zone
- 15 d'intérêt a été prise au niveau de la face antérieure du poignet.

Les acquisitions spectroscopiques ont été réalisées avec un spectromètre-imageur RMN Biospec BMT 24/40 2,35 Tesla

20 (Bruker, Allemagne), équipé d'une antenne de surface double accord proton-phosphore développée par la société Spincontrol pour la spectroscopie RMN in vivo de la peau. Les sujets étaient assis sur une chaise, bras tendu latéralement afin que le poignet soit au centre de

25 l'aimant. Un système de contention a été utilisé de façon à obtenir un positionnement reproductible du poignet par rapport à l'antenne de surface et d'assurer un contact étroit entre la zone scrutée et l'antenne de réception du signal RMN tout en maintenant un confort suffisant

30 pendant la durée de l'acquisition (environ 25 minutes, réglages compris).

Après accord de l'antenne à la fréquence de résonance du proton (100,2 MHz), le réglage de l'homogénéité du champ magnétique a été réalisé à partir du signal de précession libre des protons de l'eau. La largeur à mi-hauteur du pic de l'eau (critère représentatif de l'homogénéité du champ magnétique) devait être inférieure à 50 Hz. L'antenne de surface a ensuite été accordée à la fréquence du phosphore (40,53 MHz) pour l'acquisition définitive. Les spectres ont été réalisés avec les paramètres suivants : impulsion radio-fréquence d'une durée de 250 μ s (t_p) et de gain égal à 5, temps de récupération (TR)=1,4 s, une gamme spectrale de 4000 Hz, un nombre d'accumulation (NS) égal à 600. Le signal RMN a été digitalisé par 4096 points.

15

Analyse des données

Pour l'analyse, les données brutes (signaux de précession libre) ont été transférées sur une station de travail SUN[®] et traitées avec un logiciel spécifique d'analyse de données RMN : Felix 95.0 (Biosym/MSI, San Diego, USA). Afin d'améliorer le rapport signal/bruit des spectres RMN, le signal de précession libre a été multiplié par une fonction exponentielle (LB=20) après application de la méthode du « zero filling ». Par la suite la transformation de Fourier, la phase et la ligne de base ont été corrigées. Les différents pics du spectre (Pi, PCr, α ATP, β ATP, γ ATP,) ont été ajustés par des fonctions Lorentziennes et leurs surfaces déterminées par intégration (la surface du pic étant directement

30

proportionnelle à la concentration de la molécule à l'origine du signal RMN).

- 5 Le pH de la peau a été calculé à partir des déplacements chimiques du Pi et de la PCr avec la relation expérimentale de titration de l'acide phosphorique (MADDEN A., « pH calibration curve at 1.5 Tesla, *Phys. Med. Biol.*, **34**, 1289-1293, 1989) dérivée de l'équation de
10 Henderson-Hasselbach suivante:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log (\sigma - 3,38 / 5,70 - \sigma)$$

- où σ est le déplacement chimique (en ppm) du Pi par
15 rapport au pic de PCr pris comme référence. Le pKa de l'acide phosphorique est égal à 6,70.

Pour chaque sujet, les mesures de surface, les rapports PCr/Pi (aire du pic de PCr/aire du pic de Pi), ATP/Pi,
20 PCr/P_{total}, PCr/ATP, Pi/P_{total}, et ATP/P_{total} aux différents temps ont été déterminés (où P_{total} est la somme des aires des pics correspondants aux métabolites pré-cités). Les rapports de métabolites qui représentent des concentrations relatives permettent de suivre l'évolution
25 des différents métabolites au cours du temps. Les variations de ces rapports au cours du temps peuvent également être déterminées au moyen des pourcentages de variation calculés en prenant la valeur au temps T0 comme référence selon :

30

[(R_T - R_{T0}) / R_{T0} *100] où R_T est la valeur d'un rapport de métabolites à un temps T donné

R_{T0} est la valeur du même rapport au temps $T0$

L'analyse des données a été réalisée par comparaison des
5 mesures des paramètres RMN entre les temps $T+3$ heures,
 $T+7$ heures, $T+14$ jours après application et la mesure
réalisée à $T0$, mais aucune analyse statistique des
données n'a été réalisée du fait du faible
échantillonnage.

10

RESULTATS

L'interprétation des résultats est basée sur la
comparaison entre les rapports des métabolites.

Les résultats moyens des 5 volontaires pour les
15 différents rapports ont donné lieu aux observations
suivantes :

- On observe une augmentation à $T+3$ heures des rapports
PCr/Pi (+9,1%), ATP/Pi (12,1%) après traitement par le
produit de l'exemple 1.
- 20 - Ces évolutions sont également observées à $T+7$ heures
pour ces mêmes rapports PCr/Pi (4,3%), ATP/Pi (14,5%),
ainsi que pour le rapport ATP/Ptotal (5,5%) après
traitement par le produit de l'exemple 1.
- A long terme ($T+14j$), on observe également une
25 augmentation de ces rapports: PCr/Pi (5,3%), ATP/Pi
(16,9%), et ATP/Ptotal (6,8%) après traitement par le
produit de l'exemple 1.
- En revanche pour les rapports PCr/Ptotal, PCr/ATP et le
pH, aucune variation importante n'a été observée aux
30 différents temps après un traitement par le produit de
l'exemple 1.

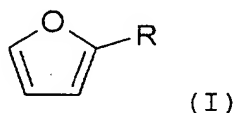
- Aucune variation n'a été notée pour le poignet témoin durant toute la période du suivi.

L'augmentation des rapports PCr/Pi (+9,1% à T+3h), ATP/Pi
5 (+16,9% à T+14j) observée lors du traitement par le
produit de l'exemple 1 peut donc être corrélée à une
augmentation du statut énergétique de la peau. Ceci
implique parallèlement que le rapport Pi/Ptotal doit
diminuer, ce qui a été observé à T+3 heures (-8,5%), T+7
10 heures (-7,3%) et T+14 jours (-8,6%).

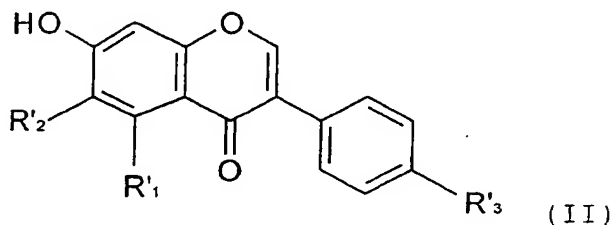
Il apparaît donc que l'application du produit de
l'exemple 1 a entraîné une amélioration du statut
énergétique des cellules de la peau.

Revendications

1. Composition topique comprenant une association de lipides furaniques d'avocat et d'isoflavones naturelles,
5 dans laquelle les lipides furaniques d'avocat sont des composés de formule (I) :

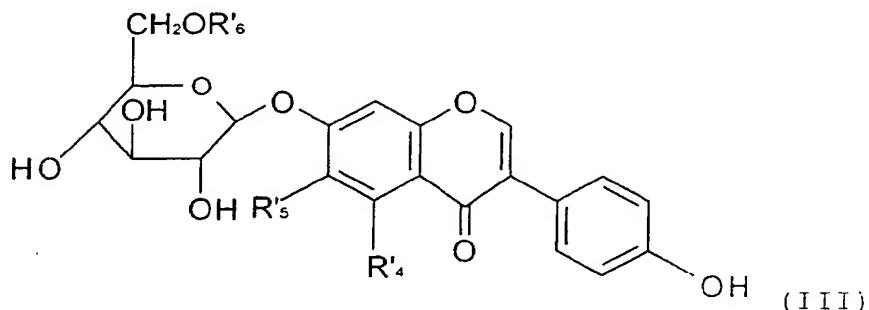


- dans laquelle R est une chaîne linéaire hydrocarbonée en C₁₁-C₁₉ de préférence C₁₃-C₁₇ saturée ou comprenant une à
10 trois insaturations éthyléniques et/ou acétyléniques, présents sous forme d'un mélange de ces composés de formule (I) ou sous forme pure et
les isoflavones naturelles sont soit sous forme pure soit sous forme de mélange et sont choisies parmi
15 - les isoflavones de formes aglycones, de formule (II):



- dans laquelle R'₁ représente un atome d'hydrogène ou un
20 groupe hydroxy, R'₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy et R'₃ représente un groupe hydroxy et

- les isoflavones de formes glycosylées, de formule (III) :



5

dans laquelle R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, R'₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy et R'₆ représente un atome d'hydrogène.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les isoflavones sont choisies parmi la Daidzéine, la Génistéine, la Glycitéine, la Daidzine, la Génistine et la Glycitine.

10

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de lipide furanique d'avocat le 2-furanyl-8-11-cis-heptadécadiène.

15

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les lipides furaniques d'avocat sont présents entre 0,1 et 10% en poids (p/p) et les isoflavones, exprimées en isoflavones pures sont présentes entre 0,01 et 10% en poids (p/p) par rapport au poids total de la composition topique.

20

5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que les lipides furaniques d'avocat sont présents entre 0,5 et 5% en poids (p/p) et les isoflavones sont présentes entre 0,01 et 5% en poids (p/p) par rapport au poids total de la composition topique.

25

6. composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un extrait peptidique de lupin.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'extrait sec peptidique de lupin comprend au moins 70% de peptide.
8. Méthode de traitement cosmétique pour lutter contre la vieillissement cutané, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 sur une peau sénescence, comportant une zone brûlée ou bien nécessitant une cicatrisation.
9. Méthode de traitement cosmétique selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'on applique la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 sur une peau sénescence due à un vieillissement intrinsèque ou extrinsèque.
10. Utilisation d'une composition topique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'une composition dermatologique destinée à améliorer le métabolisme énergétique de la peau sénescence, comportant une zone brûlée ou bien nécessitant une cicatrisation.
11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que la composition dermatologique est destinée à améliorer le métabolisme énergétique cellulaire lié au métabolisme du phosphore mitochondrial.



2822068

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 601185
FR 0103521

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y,D	WO 00 62789 A (PHARMASCIENCE LAB ; PAUL FRANCOIS (FR); MSIKA PHILIPPE (FR); PICCIR) 26 octobre 2000 (2000-10-26) * page 1, ligne 4-17 * * page 3, ligne 10-21 * * page 5, ligne 6-23 * * exemples 2,3 * * revendications 1,4,5,9-11 *	1-11	A61K31/341 A61K7/48 A61K7/42 A61P17/02
Y	EP 0 775 480 A (HUBER S RICHARD ; COUNTS DAVID F (US)) 28 mai 1997 (1997-05-28) * page 2, ligne 15-22 * * page 3, ligne 28 - page 4, ligne 52 * * revendications 1,2,4,5,7,9 *	1-5,8-10	
Y	WO 01 08652 A (UNILEVER PLC ; LEVER HINDUSTAN LTD (IN); UNILEVER NV (NL)) 8 février 2001 (2001-02-08) * exemple 8 * * revendications 1,5-7,9-11 *	1-11	
Y	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MIYAZAKI, KOUJI ET AL: "Dermatological researches of isoflavone and Bifidobacterium-fermented soy milk extract" retrieved from STN Database accession no. 134:120538 XP002183472 * abrégé * & FRAGRANCE J. (2000), 28(12), 112-117 , --- -/--	1-11	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20 novembre 2001		Bazzanini, R	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



2822068

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 601185
FR 0103521

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKANO, YURI: "Development of the ingredients for anti- aging target on dermal reconstruction" retrieved from STN Database accession no. 134:76086 XP002183473 * abrégé * & FRAGRANCE J. (2000), 28(12), 22-27 ,</p>	1-11	
Y	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200126 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 2001-248907 XP002183474 & JP 2001 039849 A (SHISEIDO CO LTD), 13 février 2001 (2001-02-13) * abrégé *</p>	1-5	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20 novembre 2001		Bazzanini, R	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

BEST AVAILABLE COPY

2822068

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0103521 FA 601185**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 20-11-2001
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0062789	A	26-10-2000	FR	2792202 A1	20-10-2000
			WO	0062789 A1	26-10-2000
EP 0775480	A	28-05-1997	US	5468490 A	21-11-1995
			EP	0775480 A1	28-05-1997
WO 0108652	A	08-02-2001	AU	6985500 A	19-02-2001
			WO	0108652 A1	08-02-2001
JP 2001039849	A	13-02-2001	AUCUN		